

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

INTRODUCCIÓN.

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea por células linfoplasmocíticas que secretan una proteína monoclonal IgM. Corresponde a la variante de linfoma linfoplasmocítico (LPL) de la clasificación de la OMS. Es una enfermedad infrecuente, 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y predominio masculino. La etiología es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGUN LA INTERNATIONAL WALDESTROM MACROGLOBULINENA WORKING GROUP (WMIWG)

- Gammapatía IgM de cualquier concentración
- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas
- Patrón de infiltración de la MO difuso, intersticial y/o nodular
- CD19+, CD20+, sIgM+ (CD5, CD10 y CD 23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico).

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas están causadas por dos mecanismos:

- Infiltración de los tejidos por las células neoplásicas.
- Propiedades físico químicas de la IgM (Cuadro 1).

Manifestaciones clínicas por infiltración:

- Síntomas inespecíficos (astenia, anorexia) 50 %

- Esplenomegalia, hepatomegalia, poliadenopatías 20 %
- Síntomas B 25 %
- Síndrome de hiperviscosidad 20-30 %
- Infiltración pulmonar y derrame pleural infrecuente
- Compromiso gastrointestinal infrecuente
- SNC (Síndrome Bing-Neel) con o sin afectación del LCR (ataxia, confusión, cefalea)
infrecuente.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Cuadro

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS Y MOLECULARES

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes.

Más recientemente, estudios de secuenciación masiva de última generación, permitieron detectar mutaciones relacionadas a MW:

- Mutación en el gen MYD88 (myeloid differentiation primary response 88). Se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW e induce la activación de las kinasas IRAK (interleukin-1 receptor–associated kinase) y BTK (Bruton’s tyrosine kinase) llevando a la activación de NK-kB y al desarrollo neoplásico.

- Mutación en el gen CXCR4 (G-protein coupled receptor). El gen CXCR4 es un receptor de quimocina que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12. Se encuentra presente en el 27-29% de los casos con MW.

Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con MYD88 mutado y CXCR4 no mutado (salvaje).

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento estándar para la MW. El consenso general es iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad. Los niveles elevados de IgM per se, no son una indicación de inicio de tratamiento. La elección del esquema terapéutico dependerá de las manifestaciones predominantes de la enfermedad, la edad del paciente, su estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente.

En caso de MW sintomática + hiperviscosidad, la primera indicación debe ser la PLASMAFÉRESIS.

El **cuadro 3** detalla las opciones terapéuticas en primera línea.

El **cuadro 4** detalla las opciones terapéuticas en primera línea en pacientes mayores o con comorbilidades.

Bibliografía

- Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología. 2021.
- Owen R, Pratt G, Auer R et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macro- globulinemia. BJH. (2014), 165, 316-333.
- Buske C, Leblond V, Dimopoulos M et al. Waldenström macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2013 (6): vi155-vi159.
- Leblond V, Kastiris E, Advani R et al. Treatment recommendations from the 8th International Consensus on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016,128:1321-1328.
- Leblebjian H, Agarwal A, Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia. Clin Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2013. Sept. s310-s316.
- NCCN Guidelines Version 1. 2016.
- Treon SP, Tripsas C, Meid K y col. Ibrutinib in previously treated Waldenström Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015; 372: 1430-1440.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström's Macroglobulinemia. Blood 2014; 123: 2791-6.
- Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. Blood. 2014;123: 1637-46.

